

Роль *Psmb8* в поддержании протеостаза в ЭСК мыши

Д.В. Кригер*, А.Н. Томилин, А.С. Цимоха

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

* dkrigrer@incras.ru

Ключевые слова: иммунопротеасома; *Psmb8*; ЭСК; дифференцировка

The role of *Psmb8* in maintaining proteostasis in mouse ESC

D.V. Kriger*, A.N. Tomilin, A.S. Tsimokha

Institute of Cytology RAS, Saint-Petersburg, Russia

* dkrigrer@incras.ru

Key words: immunoproteasome; *Psmb8*; ESC; differentiation

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) обладают потенциалом к неограниченному воспроизведению и способности дифференцироваться в любые типы клеток организма. Благодаря этим свойствам ЭСК являются ценным инструментом как для фундаментальных исследований раннего эмбриогенеза, так и для разработки клеточных терапий и подходов регенеративной медицины. Для их эффективного применения необходимо понимание механизмов, как поддерживающих плюрипотентность, так и регулирующих дифференцировку. Ключевую роль в сохранении плюрипотентности ЭСК играют системы поддержания протеостаза. Особое место среди них занимает убиквитин-протеасомная система (УПС), отвечающая за деградацию поврежденных, неправильно свернутых и регуляторных белков. Нарушения в работе УПС могут приводить к утрате плюрипотентности или аномальной дифференцировке. Важной особенностью УПС является ее пластичность, обеспечивающая быструю адаптацию к изменениям физиологического состояния клетки в процессе дифференцировки. Иммунопротеасомы – специализированный тип протеасом с альтернативным составом каталитических субъединиц. Их роль традиционно связывали с иммунным ответом, однако растущее число данных указывает на их участие в поддержании протеостаза при стрессе и на ранних этапах дифференцировки. Цель нашей работы – исследование вклада иммунопротеасом в регуляцию протеостаза ЭСК мыши. Мы установили, что выход ЭСК из состояния наивной плюрипотентности сопровождается транзитной активацией экспрессии каталитических субъединиц иммунопротеасом, достигающей пика на 3-й день мезодермальной дифференцировки *in vitro* и снижающейся к 6-му дню, возвращаясь к уровню, характерному для наивного состояния. Для оценки функциональной роли иммунопротеасом были созданы линии ЭСК с нокаутом гена *Psmb8* – ключевой субъединицы, необходимой для сборки комплекса иммунопротеасомы. Эти клетки демонстрировали резкое снижение жизнеспособности в условиях метаболического стресса, что подтверждает значимость иммунопротеасом в поддержании протеостаза в критические периоды выхода клеток из состояния плюрипотентности и запуска программ ранней дифференцировки.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ № 22-14-00390-П, (https://rscf.ru/project/Ew899Z21cndf0F-JlmGRF81q8Sp79VVFIE3tPEHphUBGPy_GZX038C2AEwLLIWFSmehSgY5qC1o~/).